

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001747

International filing date: 07 February 2005 (07.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: US
Number: 60/542,472
Filing date: 09 February 2004 (09.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 03 March 2005 (03.03.2005)

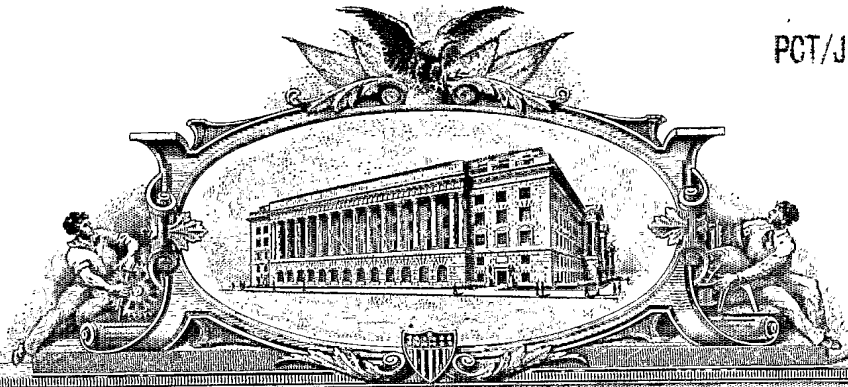
Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

08. 2. 2005

PA 1249040



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 17, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/542,472

FILING DATE: February 09, 2004

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53(c).

INVENTOR(S)

Given Name (first and middle [if any])	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)	
Yusuke ISHII		Takahagi-shi	Japan
Kouji TAKAOKA		Takahagi-shi	Japan
Masatoshi INAKOSHI		Takahagi-shi	Japan
Shuichi NAKAGAWA		Takahagi-shi	Japan

☒ Additional inventors are being named on the 1 separately numbered sheet(s) attached hereto

TITLE OF THE INVENTION (500 characters max)
COMPOSITION COMPRISING SORIFENACIN SUCCINATE

CORRESPONDENCE ADDRESS

Direct all correspondence to the address for SUGHRUE MION, PLLC filed under the Customer Number listed below:

WASHINGTON OFFICE

23373

CUSTOMER NUMBER

31355 U.S. PTO

601542472

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

- Specification
(Japanese language) ☒ Number of Pages twenty-six (26) ☐ CD(s), Number _____
- Drawings ☒ Number of Sheets six (6) ☐ Other (specify) _____
- ☐ Application Data Sheet. See 37 CFR 1.76

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

- ☐ Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27.
- ☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.
- ☐ The USPTO is hereby authorized to charge the Provisional filing fees to our Deposit Account No. 19-4880. The USPTO is directed and authorized to charge all required fees, except for the Issue Fee and the Publication Fee, to Deposit Account No. 19-4880. Please also credit any overpayments to said Deposit Account.

**FILING FEE
AMOUNT (\$)****\$160.00**

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
- ☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Susan J. Mack / Bruce E. Kramer
Reg. No. 33,725DATE February 9, 2004

TYPED or PRINTED NAME

Susan J. MackREGISTRATION NO. 30,951TELEPHONE NO. (202) 293-7060DOCKET NO. P79761**USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT**

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET
Additional Page

Docket Number		P79761	
INVENTOR(S)			
Given Name (first and middle if any))	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)	
Koji NAGATA		Takahagi-shi	Japan
Naoki YORIMOTO		Tsukuba-shi	Japan
Makoto TAKEUCHI		Tsukuba-shi	Japan
Yasuhiro YONETOKU		Tsukuba-shi	Japan

明 細 書

コハク酸ソリフェナシン含有組成物

技術分野

本発明は、不純物含量を低減させ、医薬、殊にムスカリン M3 受容体アンタゴニスト、より具体的には例えば、過活動膀胱に伴う頻尿、尿失禁等の泌尿器系疾患治療剤等の医薬品原体として用いる、コハク酸ソリフェナシン含有組成物、及びその製造法に関する。

背景技術

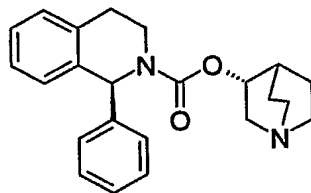
医薬品の原料となる有効成分の医薬品原体は、純度が高いことが要求される。例えば、2000 年 2 月 17 日判決の東京高裁平成 9 年（行ケ）第 302 号事件において、「診断薬、治療薬は、たとえ微量であっても許容限度を超える量の不純物を含むと、診断や治療に好ましくない影響を及ぼす可能性を否定することができないのは、本願発明の属する技術分野における技術常識に属することは自明のことである。」と判示され、即ち、医薬品においては、できるだけ不純物を含まない、高純度の医薬品原体を得ることが重要であることは、当該分野における技術常識となっている。

そこで、通常、医薬品原体の製造においては、できるだけ不純物を含まない、高純度の医薬品原体を得るために、化学合成により製造される医薬品の有効成分は、各種クロマトグラフィーによる精製工程、蒸留工程、及び／又は結晶化工程、並びにそれに続く 1 乃至数回の再結晶工程等の精製工程を繰り返すことによりその純度を高められて、医薬品原体として用いられる。

また、医薬品製剤の不純物に関しては、日米 EU 医薬品規制調和国際会議での合意に基づくガイドラインが設けられている(例えば、平成 14 年 12 月 16 日付、医薬審発第 1216001 号、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」に別添された、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」を参照のこと。)

特に、過活動膀胱に伴う頻尿及び尿失禁治療剤は、過活動膀胱そのものを治療する薬剤として用いられるのではなく、その症状である頻尿及び尿失禁を抑制する薬剤であるため、長期的に投与される薬剤であることが予想される。従って、頓服薬のように一時的に投与される薬剤と異なり、特に高い純度が要求されることは容易に想像できる。

一方、ソリフェナシンの化学名は、(1*S*, 3'*R*)-キヌクリジン-3'-イル 1-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレートであり、以下の化学構造を有する。



ソリフェナシン又はその塩は、ムスカリン M3 受容体アンタゴニストとして知られる化合物であり(特許文献 1、非特許文献 1、非特許文献 2、非特許文献 3)、過活動膀胱に伴う頻尿及び尿失禁の治療剤として臨床試験が進められている。また、間質性膀胱炎(特許文献 2)、毛様体筋の緊張緩和(特許文献 3)、過敏性腸症候群(非特許文献 4)等への有効性も報告されている。

ソリフェナシン又はその塩は、2つの不斉炭素を有するため、これらの光学異性体を除去し、ソリフェナシン又はその塩を含有する医薬品原体を高純度で製造することは容易なことではないが、一方で医薬品原体として用いるために

は非常に重要なことである。

ところが、上記の技術文献のうち、特許文献 1 にソリフェナシン、塩酸ソリフェナシン、シュウ酸ソリフェナシンの詳細な製造法が記載されているのみで、コハク酸ソリフェナシンを含有する医薬組成物についての詳細な製造法若しくは精製法について示唆、言及するものはなく、ましてやその組成について示唆、言及するものは一切ない。

また、コハク酸ソリフェナシンの粒径制御を行うことにより、製剤化及び原薬設備におけるハンドリングに大きな影響を及ぼす流動性を改善することに関する晶析条件の検討についての報告があるが、この報告は流動性を改善するために晶析条件を検討したものであり、コハク酸ソリフェナシンを含有する医薬組成物の組成、及び／又は不純物の制御に関する示唆、言及は一切されていない（非特許文献 5）。

【特許文献 1】欧州特許第 801067 号明細書

【特許文献 2】国際公開第 WO 2003/6019 号パンフレット

【特許文献 3】日本特許出願公開特開 2002-104968 号公開公報

【非特許文献 1】カレント・オピニオン・イン・セントラル・アンド・ペリフェラル・ナーバス・システム・インベスティゲーショナル・ドラッグズ (Current Opinion in Central & Peripheral Nervous System Investigational Drugs)、2000 年、第 2 巻、第 3 号、p. 321-325

【非特許文献 2】ドラッグズ・オブ・ザ・フューチャー (Drugs of the Future)、1999 年、第 24 巻、第 8 号、p. 871-874

【非特許文献 3】ノーニン・シュミーデベルグズ・アーカイブズ・オブ・ファーマコロジー (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology)、2002 年、第 366 巻、第 2 号、p. 97-103

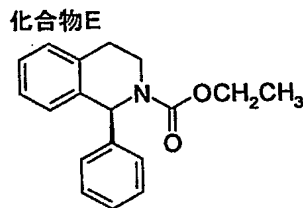
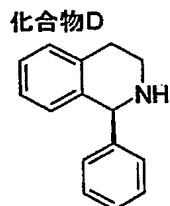
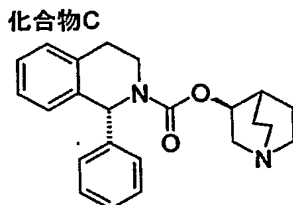
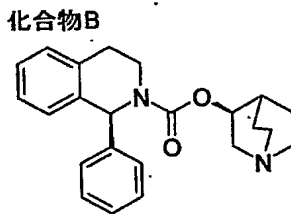
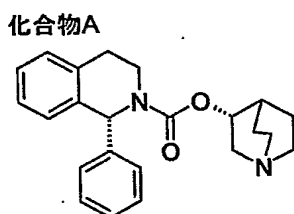
【非特許文献 4】ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー

(Japanese Journal of Pharmacology)、2001 年、第 86 巻、第 3 号、p.281-288

【非特許文献5】日本プロセス化学会創設記念シンポジウム講演要旨集
(2002年7月4日～5日開催)、p. 85-86

発明の開示

本発明者等は、化学合成により製造されるソリフェナシン含有組成物に、下記式で示される化合物 A 乃至化合物 E が主要な不純物として含有され、ソリフェナシン含有組成物の純度を低下させていることを見出した。



しかしながら、そのソリフェナシン含有組成物、又はそれを造塩することにより得られるソリフェナシン酸付加塩含有組成物を医薬品原体として用いるために、不純物であるこれらの化合物をできる限り除去することが、重要であることを見出したものの、これらの化合物のうち、特に化合物 A、化合物 B 及び化合物 C はソリフェナシンの光学異性体であり、他の化合物と比較してその除去が困難であった。

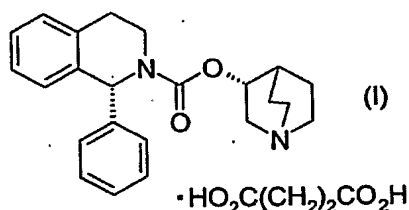
特に、ソリフェナシン又はその塩として、その製造法が詳細に知られている塩酸ソリフェナシン、シュウ酸ソリフェナシンについては、後述する参考例2

及び参考例 4 に示すように、ソリフェナシンに対応する酸を作用させ、その反応溶媒を留去して得られる、それぞれのソリフェナシン酸付加塩を適切な溶媒で結晶化しても、化合物 A 及び化合物 B を、それぞれその組成物中 0.85% 及び 0.50% 以上含有することを見出した。即ち、塩酸ソリフェナシン含有組成物、シュウ酸ソリフェナシン含有組成物を医薬品原体として用いるためには、再結晶工程等のさらなる複数回の精製工程が必須となることを見出した。

従って、化学合成により製造されるソリフェナシンを医薬品原体として用いるために、ソリフェナシン又はその酸付加塩を含有するより不純物の少ない組成物を、簡便に製造する方法の開発が切望されている。

本発明者等は、不純物の少ないソリフェナシン又はその酸付加塩を含有する組成物の製造法、及びその精製法について鋭意研究した結果、化学合成により製造されたソリフェナシン含有組成物にコハク酸を作用させて、そのコハク酸塩として結晶化することにより、塩酸若しくはシュウ酸を用いた場合には見られない、非常に不純物の少ないソリフェナシン酸付加塩を含有した組成物を得られることを見出し、本発明を完成させた。

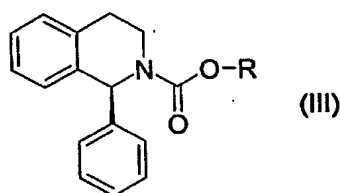
即ち、本発明によれば、式 (I)



で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.8% 以下、より好ましくは 0.1% 以下で含有することを特徴とする、コハク酸ソリフェナシン含有組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。

また、本発明によれば、これらのソリフェナシン含有組成物の製造法として、ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を含む組成物

に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることを含む製造法；ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる製造法；式（I I I）

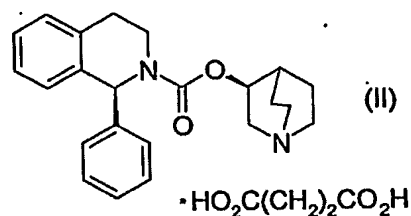


[式中、Rは低級アルキルを示す。]

で示される化合物と(*R*)-キヌクリジン-3-オールとを反応させて製造された、ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる製造法；あるいは、上記式（I I I）で示される化合物と(*R*)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキッド存在下で反応させて製造された、ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる製造法が提供される。

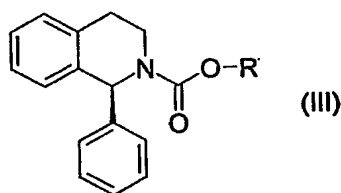
さらに、本発明によれば、上記の製造法により製造された、上記式（I）で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.8%以下、より好ましくは 0.1%以下で含有することを特徴とする、コハク酸ソリフェナシン含有組成物、ことに医薬組成物が提供される。

また、本発明によれば、式 (I I)



で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.4%以下、より好ましくは 0.2%以下で含有することを特徴とする、コハク酸ソリフェナシン含有組成物、とりわけ医薬組成物が提供される。

また、これらの製造法として、ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を含む組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることを含む製造法；ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる製造法；式 (I I I)



[式中、R は低級アルキルを示す。]

で示される化合物と (R)-キヌクリジン-3-オールとを反応させて製造された、ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる製造法；あるいは、上記式 (I I I) で示される化合物と (R)-キヌクリジン

-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下で反応させて製造された、ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる製造法が提供される。

さらに、本発明によれば、上記の製造法により製造された、上記式 (I I) で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.4%以下、より好ましくは 0.2%以下で含有することを特徴とする、コハク酸ソリフェナシン含有組成物、ことに医薬組成物が提供される。

本明細書において、「低級アルキル」とは、 C_{1-6} の鎖状若しくは分枝状のアルキルを意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル、又はイソプロピル若しくは tert-ブチル等のこれらの構造異性体であり、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルであり、特に好ましくはエチルである。

「アルカリ金属低級アルコキシド」とは、 C_{1-6} の鎖状若しくは分枝状のアルコールとアルカリ金属との塩を示し、アルカリ金属としてはリチウム、ナトリウム、カリウム等が挙げられ、好ましくはナトリウム若しくはカリウムであり、さらに好ましくはナトリウムである。「アルカリ金属アルコキシド」としては、具体的には例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウムブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド等を挙げることができ、好ましくは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドであり、さらに好ましくは、ナトリウムエトキシドである。

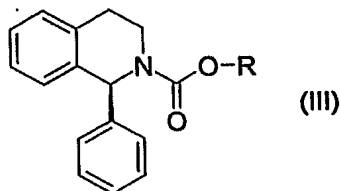
「造塩溶媒」とは、ソリフェナシンのごとき塩基性物質を、その酸付加塩へ導く反応において常用される溶媒であればいずれでもよく、有機溶媒、水、若

しくはこれらの混合物を挙げる事ができる。より具体的には、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸 n-プロピル、酢酸 n-ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル等のエステル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；アセトニトリル；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の飽和炭化水素類；水等、又はこれらから選択される任意の種類の溶媒の混合溶媒を挙げる事ができる。好ましくは、エーテル類、エステル類及びアルコール類からなる群より選択される1以上の溶媒若しくは混合溶媒であり、より好ましくは、アルコール類及びエステル類の混合溶媒であり、その中でも、エタノールと酢酸エチルの混合溶媒が特に好ましい。

「ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物」における「その塩」とは、ソリフェナシンと製薬学的に許容される酸との塩を示し、具体的には、ソリフェナシンと、塩酸、硫酸等の無機酸；酢酸、シュウ酸、マロン酸等の有機酸；の酸付加塩を挙げる事ができる。なお、「ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物」として、好ましくはソリフェナシンである。

「反応粗製組成物」とは、ソリフェナシンを製造する工程の反応終了後、分液操作、抽出操作等の後処理を行って得られるソリフェナシン含有組成物を示し、このソリフェナシン含有組成物に対し、各種クロマトグラフィーによる精製操作、蒸留操作、結晶化操作、及び／又は再結晶操作等の精製操作を行って

得られるソリフェナシン含有組成物は含まれない。また、このような反応粗製組成物を製造する際に用いられる、ソリフェナシンを製造する工程の反応としては、具体的には例えば、式 (I I I)



[式中、Rは低級アルキルを示す。]

で示される化合物と(*R*)-キヌクリジン-3-オールとを反応させる工程を挙げることができるが、この工程で用いられる式 (I I I) の化合物及び(*R*)-キヌクリジン-3-オールは、100%の光学純度を有する化合物の他、その光学異性体を 5%、好ましくは 3%、さらに好ましくは 1%以下で含有する化合物であってもよい。

また、本明細書において示される含有率は、いずれもコハク酸ソリフェナシンを 100%とした場合の、HPLC 分析によるその面積の割合を示しており、HPLC 分析の条件は以下に示す条件、若しくはそれに準じた条件で測定された含有率である。

また、本発明は、コハク酸ソリフェナシンを構成する原子の一部又は全部を放射性同位元素で置き換えた化合物、いわゆるコハク酸ソリフェナシンラベル体を含有する組成物をも包含する。

本発明の組成物は、以下に示される製造法、若しくはその変法により製造することができる。

上記式 (I I I) で示される化合物と(*R*)-キヌクリジン-3-オールの縮合反応のごとき、ソリフェナシン製造の最終工程の反応溶液（造塩溶媒で反応をも行うことが望ましい）、又はソリフェナシン製造の最終工程後、抽出、洗浄及び／又は溶媒除去等の後処理を行って得られる造塩溶媒溶液を、あるいは、これら

の溶液にさらに同種及び／若しくは異種の造塩溶媒を添加した溶液に対し、コハク酸を添加し溶解させる。

この際、コハク酸はソリフェナシン製造の最終工程から算出される理論量の0.5～2.0等量、好ましくは0.7～1.2等量、さらに好ましくは0.8～1.0等量使用することができる。また、コハク酸を添加し溶解させる際には、加熱して溶解させることもできる。好ましい造塩溶媒としては、エーテル類、エステル類、アルコール類を挙げることができ、これらの溶媒からなる群より選択される1以上の溶媒の混合溶媒でもよい。

上記で得られたコハク酸ソリフェナシン含有造塩溶媒溶液を冷却することにより、本発明のコハク酸ソリフェナシン含有組成物が析出する。この析出した組成物は、常法により濾取し、適切な溶媒を用いて洗浄し、乾燥することにより本発明のコハク酸ソリフェナシン含有組成物を得ることができる。

この際、その工程の規模にもよるが、冷却速度は急激でない方が望ましい。洗浄溶媒は、コハク酸ソリフェナシンに対する溶解度が大きくない溶媒であればいずれも使用できるが、好ましくはエーテル類、エステル類、アルコール類、又はこれらの溶媒からなる群より選択される1以上の溶媒の混合溶媒である。乾燥は、加熱下、減圧下、若しくは加熱減圧下に行うこともできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物、並びに、比較例としての塩酸ソリフェナシン含有組成物及びシュウ酸ソリフェナシン含有組成物の製造法を参考例として示す。

なお、下記参考例又は実施例で得られたそれぞれの組成物の不純物組成は、以下のように測定した。

(各組成物における不純物定量法)

1. 化合物 A、化合物 B 及び化合物 C の定量法

下記参考例若しくは実施例で得られた組成物 0.25 g を、ヘキサン／2-プロパノールの混液 (1 : 1) に溶解させ、全量を 100 mL として試料溶液とした。この試料溶液 1 mL に、さらにヘキサン／2-プロパノールの混液 (1 : 1) を加え、全量を 100 mL として標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液 10 μ L を、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、次の式により不純物量を算出した。

$$\text{各々の不純物の含有率 (\%)} = \text{ATi} / \text{AS}$$

[式中、ATi は試料溶液の各々の不純物のピーク面積、AS は標準溶液のソリフェナシンのピーク面積を示す。]

<試験条件>

検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：220 nm)

カラム：CHIRALPAK AD-H (250 mm \times 4.6 mm ID, Daicel Chemical 社製)

カラム温度：20 $^{\circ}$ C

移動相：ヘキサン／2-プロパノール／ジエチルアミン混液 (800 : 200 : 1)

流量：ソリフェナシンの保持時間が約 35 分になるように調整 (約 1 mL/分)

2. 化合物 D の定量法

下記参考例若しくは実施例で得られた組成物 0.05 g を、リン酸水素二カリウム 8.7 g を水に溶かして 1000 mL とした液にリン酸を加えて pH を 6.0 に調整した液 700 mL にアセトニトリル 300 mL を加えた液 (液 P) に溶解させ、全量を 100 mL として試料溶液とした。この試料溶液 1 mL に、さらに液 P を加え、全量を 100 mL として標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液 10 μ L を、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、次の式により不純物量を算出した。

各々の不純物の含有率 (%) = $ADTi / ADS$

[式中、ADTi は試料溶液の各々の不純物のピーク面積、ADS は標準溶液のソリフェナシンのピーク面積を示す。]

<試験条件>

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：Develosil ODS-UG-5（150 mm × 4.6 mm ID, Nomura Chemical 社製）

又は同等のもの

カラム温度：40 °C

移動相：液 P

流量：ソリフェナシンの保持時間が約 20 分になるように調整（約 1 mL/分）

3. 化合物 E の定量法

下記参考例若しくは実施例で得られた組成物 0.05 g を、液 P に溶解させ、全量を 100 mL として試料溶液とした。この試料溶液 1 mL に、さらに液 P を加え、全量を 100 mL として標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液 10 μ L を、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、それぞれの溶液の各々のピーク面積を自動積分法により測定し、次の式により不純物量を算出した。

各々の不純物の含有率 (%) = $AETi / AES$

[式中、AETi は試料溶液の各々の不純物のピーク面積、AES は標準溶液のソリフェナシンのピーク面積を示す。]

<試験条件>

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210 nm）

カラム：Develosil ODS-UG-5（150 mm × 4.6 mm ID, Nomura Chemical 社製）

又は同等のもの

カラム温度：40 °C

移動相：リン酸水素二カリウム 8.7 g を水に溶かして 1000 mL とした液にリ

ン酸を加えて pH を 6.0 に調整した液 500 mL にアセトニトリル 500 mL を加えた液

流量：ソリフェナシンの保持時間が約 3 分になるように調整（約 1 mL/分）

なお、移動相として塩基性溶媒若しくはリン酸緩衝液を採用しているため、検出は全て付加塩が除去された塩基性物質として検出される。

参考例 1

ソリフェナシンの製造

(S)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 120 kg 及びトルエン 600 L の混合物に、水 360 L 及び炭酸カリウム 83.2 kg の混合物を加え、10 °C に冷却後、クロロギ酸エチル 65.3 kg を滴下して加え、25 °C で 2 時間攪拌した。水層を分離し、有機層を水 360 L で洗浄した。溶媒を減圧下 290 L 留去後、さらにトルエン 1320 L、*N,N*-ジメチルホルムアミド 81 L を加え、(*R*)-キヌクリジン-3-オール 87.5 kg 及びナトリウムエトキシド 7.8 kg を室温にて加え、溶媒を留去しながら 8 時間加熱した。この反応溶液にトルエン 480 L、水 400 L を加え、室温に冷却後、水層を分離し、有機層を水 400 L で洗浄した。さらにこの有機層を、濃塩酸 77.4 kg、水 440 L で抽出し、得られた水層に、炭酸カリウム 126.8 kg 及び水 320 L の混合物を加え、酢酸エチル 810 L で抽出した。この有機層を水 160 L で洗浄後、エタノール 160 L、酢酸エチル 240 L を加えた。この溶液の溶媒を、常圧蒸留により 820 L 留去し、(1*S*,3'*R*)-キヌクリジン-3'-イル 1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボキシレート（以下、「ソリフェナシン」という。）を含有する酢酸エチル溶液 527.8 kg を得た。

この溶液における不純物の組成を、ソリフェナシンを 100%とした場合の含有率として表 1 に、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物組成の測定データを図 1 に示す。

参考例 2

塩酸ソリフェナシン含有組成物の製造

参考例 1 で得られたソリフェナシンを含有する酢酸エチル溶液 100 mL を減圧下濃縮し、33.9 g の油状物を得た。この油状物 13.53 g にエタノール 140 mL、4M 塩酸-酢酸エチル溶液 10 mL を加え、溶媒を減圧下留去した。得られた残さにアセトニトリル 56 mL、エチルエーテル 150 mL を加えて室温で結晶化し、塩酸ソリフェナシン含有組成物 8.637 g を得た。

この塩酸ソリフェナシン含有組成物における不純物の組成を、ソリフェナシンを 100%とした場合の含有率として表 1 に、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物組成の測定データを図 2 に示す。

参考例 3

参考例 2 で製造された塩酸ソリフェナシン含有組成物の精製

参考例 2 で得られた塩酸ソリフェナシン含有組成物 5.00 g に、アセトニトリル 50 mL を加えて加熱溶解させた。この溶液に、エチルエーテル 78 mL を加え、25 °C に冷却して、析出した結晶を濾取し、塩酸ソリフェナシン含有組成物 4.025 g を無色結晶として得た。

この塩酸ソリフェナシン含有組成物における不純物の組成を、ソリフェナシンを 100%とした場合の含有率として表 1 に、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物組成の測定データを図 3 に示す。

参考例 4

シュウ酸ソリフェナシン含有組成物の製造

参考例 1 で得られたソリフェナシンを含有する酢酸エチル溶液 100 mL を減圧下濃縮し、33.9 g の油状物を得た。この油状物 11.00 g に、室温でエタノール 100 mL、シュウ酸 2.73 g を加えて溶解し、溶媒を減圧下留去した。得られた油状物にイソプロパノール 50 mL、イソプロピルエーテル 80 mL を加え、加熱溶解させた。この溶液を 25 °C に冷却し、析出した結晶を濾取し、シュウ酸ソリフェ

ナシン含有組成物 8.720 g を無色結晶として得た。

このシュウ酸ソリフェナシン含有組成物における不純物の組成を、ソリフェナシンを 100%とした場合の含有率として表 1 に、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物組成の測定データを図 4 に示す。

実施例 1

コハク酸ソリフェナシン種晶の製造

(S)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン 30.0 kg 及びトルエン 300 L の混合物に、水 60 L、続いて炭酸カリウム 23.8 kg を加え、10 °C に冷却後、クロロギ酸エチル 18.7 kg を滴下して加え、1 時間攪拌した。水層を分離し、有機層を水 150 L で洗浄した。さらに有機層を水 150 L で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。

得られた残さに、トルエン 360 L、*N,N*-ジメチルホルムアミド 40 L を加え、(R)-キヌクリジン-3-オール 21.6 kg 及びナトリウムエトキシド 2.89 kg を室温にて加え、溶媒を留去しながら 8 時間加熱した。この反応溶液に水 200 L を加え、室温に冷却後、水層を分離し、有機層を水 200 L で洗浄した。さらに、この有機層を濃塩酸 47.6 kg、水 360 L で抽出し、得られた水層に、炭酸カリウム 72.5 kg 及び水 400 L の混合物を加え、酢酸エチル 400 L で抽出した。この有機層を水 100 L で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残さに酢酸エチル 450 L、エタノール 90 L、コハク酸 14.6 kg を加え、加熱溶解させた。この溶液を 0 °C に冷却し、析出した結晶を濾取し、酢酸エチル 80 L で洗浄後、減圧下乾燥し、コハク酸ソリフェナシン 46.40 kg を得た。

実施例 2

コハク酸ソリフェナシン含有組成物の製造 (1)

参考例 1 で得られたソリフェナシンを含有する酢酸エチル溶液 261.0 kg に、エタノール 140 L、酢酸エチル 120 L、コハク酸 31.1 kg を加えて加熱溶解させ

た。エタノール 12 L、酢酸エチル 28 L を加えて 50 °C まで冷却し、実施例 1 と同様に製造したコハク酸ソリフェナシン 9.11 g を加えた。この混合物を 0 °C に冷却し、析出した結晶を濾取し、得られた結晶を酢酸エチル 190 L で洗浄後、減圧下乾燥し、コハク酸ソリフェナシン含有組成物 87.82 kg を得た。

このコハク酸ソリフェナシン含有組成物における不純物の組成を、ソリフェナシンを 100% とした場合の含有率として表 1 に、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物組成の測定データを図 5 に示す。

実施例 3

コハク酸ソリフェナシン含有組成物の製造 (2)

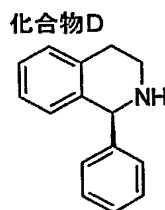
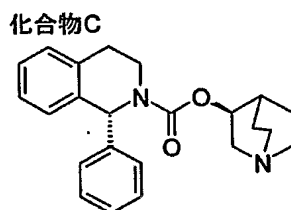
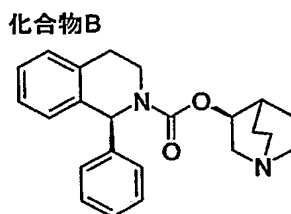
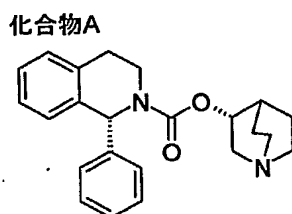
参考例 1 で得られたソリフェナシンを含有する酢酸エチル溶液 180 mL に、エタノール 91 mL、酢酸エチル 78 mL、コハク酸 20.9 g を加えて加熱溶解させた。エタノール 8 mL、酢酸エチル 18 mL を加えて 50 °C まで冷却し、実施例 1 と同様に製造したコハク酸ソリフェナシン 0.02 g を加えた。この混合物を 30 °C に冷却し、再度 50 °C まで加熱し、50 °C で 2 時間保持した後、5 時間かけて 0 °C に冷却した。析出した結晶を濾過し、得られた結晶を酢酸エチル 100 mL で洗浄後、減圧下乾燥し、コハク酸ソリフェナシン含有組成物 59.135 g を得た。

このコハク酸ソリフェナシン含有組成物における不純物の組成を、ソリフェナシンを 100% とした場合の含有率として表 1 に、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物組成の測定データを図 6 に示す。

(表 1)

	参考例1	参考例2	参考例3	参考例4	実施例2	実施例3
化合物 A	4.51%	1.70%	0.46%	0.85%	0.05%	ND
化合物 B	2.33%	0.50%	ND	0.67%	0.17%	0.07%
化合物 C	0.14%	ND	ND	ND	ND	ND
化合物 D	0.32%	0.06%	0.03%	0.06%	ND	ND
化合物 E	1.07%	0.16%	ND	0.09%	ND	ND

表中、「ND」とは、検出限界以下であることを示し、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C については、おおよそ 0.05%以下、化合物 D 及び化合物 E については、おおよそ 0.01%以下である。また、表中の化合物 A 乃至化合物 E は以下の構造を有する化合物である。



参考例 2 に示す塩酸によるソリフェナシン酸付加塩含有組成物の製造、及び参考例 4 に示すシュウ酸によるソリフェナシン酸付加塩含有組成物の製造においては、化合物 A 乃至化合物 E のそれぞれについて精製効果が見られたものの、ソリフェナシンに対して、化合物 A については 0.85%以上、化合物 B については 0.5%以上含有していた。

その一方、実施例 2 及び実施例 3 に示すコハク酸によるソリフェナシン酸付加塩含有組成物の製造においては、化合物 A 乃至化合物 E のそれぞれについて精製効果が見られ、さらに、上記参考例では見られなかった化合物 A 及び化合物 B の精製効果についても格段に優れた結果が得られた。

また、参考例 3 に示す再結晶を施した塩酸ソリフェナシン含有組成物においては、再結晶工程を追加して実施したにもかかわらず、化合物 A については、ソリフェナシンに対し 0.46%含有していた。

以上の結果から、ソリフェナシン酸付加塩含有組成物のうち、コハク酸ソリフェナシン含有組成物のみが、純度の高いソリフェナシン又はその塩を含有する組成物として簡便に製造されることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

塩酸ソリフェナシン含有組成物及びシュウ酸ソリフェナシン含有組成物に関しては、上述の特許文献1にその具体的製造方法が示され、これに従ってコハク酸ソリフェナシン含有組成物も容易に製造される。しかしながら、上記実施例に示すように、塩酸ソリフェナシン含有組成物、及びシュウ酸ソリフェナシン含有組成物は、造塩及び結晶化工程を経ても、ソリフェナシンに対して上述の化合物Aを0.85%以上、化合物Bを0.50%以上含有する。

一方、本発明のコハク酸ソリフェナシン含有組成物は、造塩工程後、その反応液を冷却、析出した結晶を濾取するのみで、ソリフェナシンに対して上述の化合物Aを0.1%以下、化合物Bを0.2%以下しか含有しない。

従って、塩酸ソリフェナシン含有組成物及びシュウ酸ソリフェナシン含有組成物では、その組成物を医薬品として用いるため、さらなる複数回の再結晶工程を必要とするところ、コハク酸ソリフェナシン含有組成物は、造塩工程後、その反応液を冷却、析出した結晶を濾取するのみで、医薬品として用いる組成物として得られる。

即ち、コハク酸を用いたソリフェナシン酸付加塩含有組成物の製造により、上述の不純物である化合物Aを0.8%以下、好ましくは0.1%以下で、化合物Bを0.4%以下、好ましくは0.2%以下で含有するソリフェナシン酸付加塩含有組成物を簡便に得られることは極めて意外であり、その組成物自体も当業者が想到し得ない組成物である。

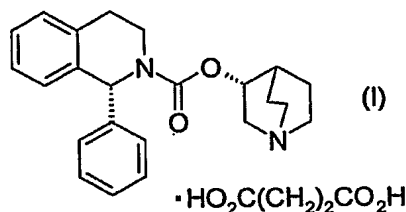
図面の簡単な説明

- 図 1 : 参考例 1 により得られるソリフェナシン含有酢酸エチル溶液の、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物を HPLC にて測定したチャートである。保持時間約 32.5 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 17.9 分、約 21.5 分、約 19.0 分のピークが、それぞれ化合物 A、化合物 B、化合物 C を示す。
- 図 2 : 参考例 2 により得られる塩酸ソリフェナシン含有組成物の、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物を HPLC にて測定したチャートである。保持時間約 32.3 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 17.4 分、約 21.1 分、約 18.8 分のピークが、それぞれ化合物 A、化合物 B、化合物 C を示す。
- 図 3 : 参考例 3 により得られる塩酸ソリフェナシン含有組成物の、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物を HPLC にて測定したチャートである。保持時間約 32.1 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 17.4 分のピークが化合物 A を示す。
- 図 4 : 参考例 4 により得られるシュウ酸ソリフェナシン含有組成物の、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物を HPLC にて測定したチャートである。保持時間約 32.4 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 17.4 分、約 21.1 分のピークが、それぞれ化合物 A、化合物 B を示す。
- 図 5 : 実施例 2 により得られるコハク酸ソリフェナシン含有組成物の、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物を HPLC にて測定したチャートである。保持時間約 32.5 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 18.0 分、約 21.5 分のピークが、それぞれ化合物 A、化合物 B を示す。
- 図 6 : 実施例 3 により得られるコハク酸ソリフェナシン含有組成物の、化合物 A、化合物 B 及び化合物 C に係る不純物を HPLC にて測定したチャートで

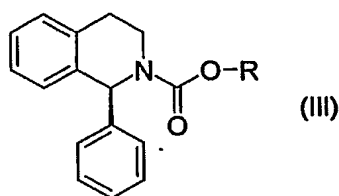
ある。保持時間約 35.8 分のピークがソリフェナシンを、保持時間約 23.5 分のピークが、化合物 B を示す。

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)



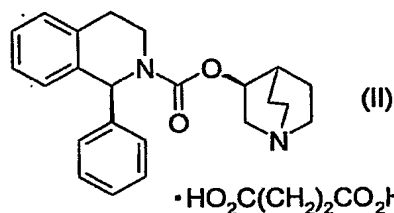
- で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.8%以下で含有することを特徴とする、コハク酸ソリフェナシン含有組成物。
2. 請求の範囲 1 記載の式 (I) で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.1%以下で含有することを特徴とする、請求の範囲 1 記載のコハク酸ソリフェナシン含有組成物。
3. 医薬組成物である、請求の範囲 1 及び 2 のいずれか 1 項に記載の組成物。
4. ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を含む組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることを含む、請求の範囲 1、2 及び 3 のいずれか 1 項に記載の組成物の製造法。
5. ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる、請求項 1、2 及び 3 のいずれか 1 項に記載の組成物の製造法。
6. 反応粗製組成物が、式 (I I I)



[式中、R は低級アルキルを示す。]

で示される化合物と (*R*)-キヌクリジン-3-オールとを反応させて製造された反応粗製組成物である、請求の範囲 5 の製造法。

7. 反応粗製組成物が、請求の範囲 6 記載の式 (I I I) で示される化合物と (*R*)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下で反応させて製造された反応粗製組成物である、請求項 6 記載の製造法。
8. 造塩溶媒がエーテル類、エステル類及びアルコール類からなる群より選択される 1 以上の溶媒若しくは混合溶媒である、請求の範囲 4、5、6 及び 7 のいずれか 1 項に記載の製造法。
9. 請求の範囲 4、5、6、7 及び 8 のいずれか 1 項に記載の製造法により製造された、請求項 1、2 及び 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。
10. 式 (I I)

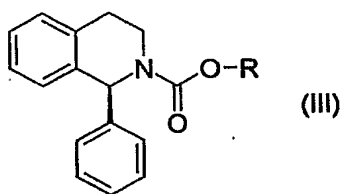


で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.4%以下で含有することを特徴とする、コハク酸ソリフェナシン含有組成物。

11. 請求の範囲 10 記載の式 (I I) で示される化合物を、コハク酸ソリフェナシンに対して 0.2%以下で含有することを特徴とする、請求の範囲 1

0記載のコハク酸ソリフェナシン含有組成物。

- 1 2. 医薬組成物である、請求の範囲1 0及び1 1のいずれか1項に記載の組成物。
- 1 3. ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物、又はその塩の溶媒和物を含む組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることを含む、請求の範囲1 0、1 1及び1 2のいずれか1項に記載の組成物の製造法。
- 1 4. ソリフェナシン、その塩、その溶媒和物又はその塩の溶媒和物を含有する反応粗製組成物に対し、造塩溶媒中コハク酸を加えてコハク酸ソリフェナシン含有溶液とし、その溶液中コハク酸ソリフェナシン含有組成物を析出させることによる、請求項1 0、1 1及び1 2のいずれか1項に記載の組成物の製造法。
- 1 5. 反応粗製組成物が、式 (I I I)



[式中、Rは低級アルキルを示す。]

で示される化合物と(*R*)-キヌクリジン-3-オールとを反応させて製造された反応粗製組成物である、請求の範囲1 4の製造法。

- 1 6. 反応粗製組成物が、請求の範囲1 5記載の式 (I I I) で示される化合物と(*R*)-キヌクリジン-3-オールとを、アルカリ金属低級アルコキシド存在下で反応させて製造された反応粗製組成物である、請求項1 5記載の製造法。

17. 造塩溶媒がエーテル類、エステル類及びアルコール類からなる群より選択される1以上の溶媒若しくは混合溶媒である、請求の範囲13、14、15及び16のいずれか1項に記載の製造法。
18. 請求の範囲13、14、15、16及び17のいずれか1項に記載の製造法により製造された、請求項10、11及び12のいずれか1項に記載の組成物。

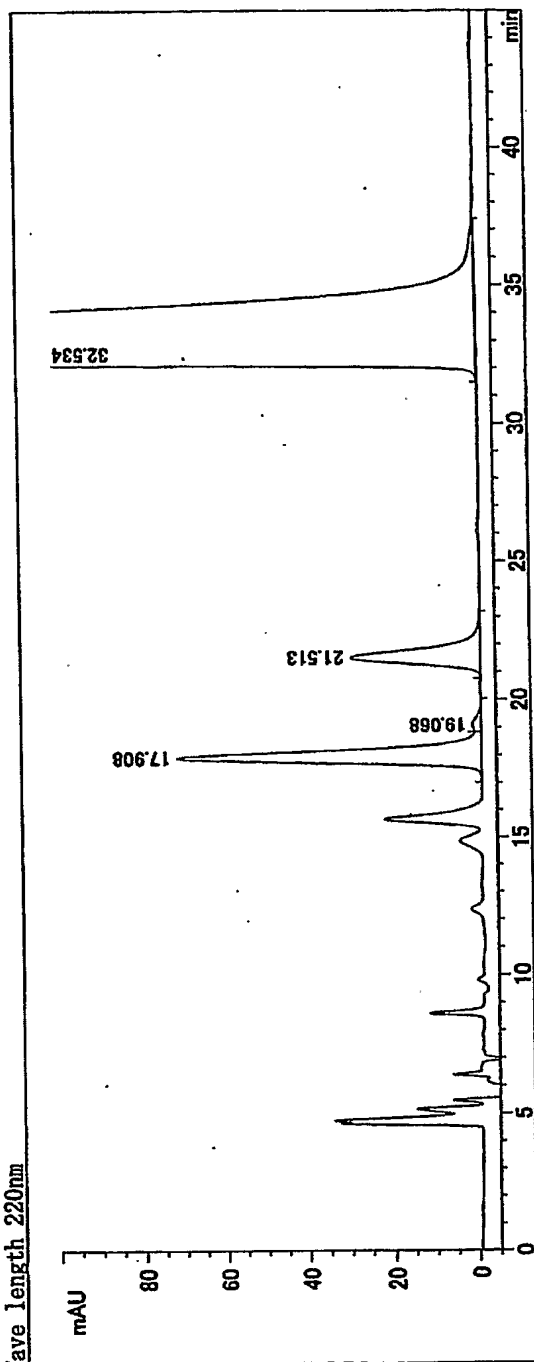
要 約 書

医薬品原体として用いる、不純物の少ないコハク酸ソリフェナシン含有組成物の提供。

1/6

1

CHIRALPAK AD-H 250*4.6mm I.D.
n-Hexane:i-PrOH:Et2NH=800:200:1
Flow rate:0.65ml/min, Column Temp. 20deg.
Wave length 220nm



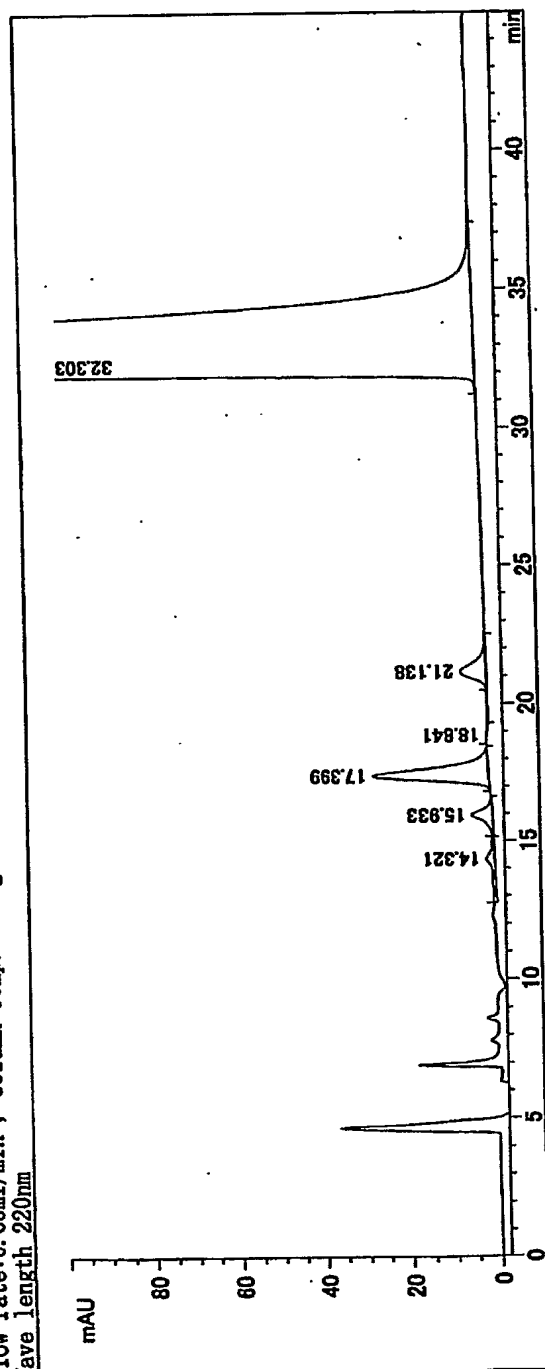
Yusuke ISHII, et al.
COMPOSITION COMPRISING SORIFENACIN...
Susan J. Mack
February 9, 2004
2 of 6

P79761
202-293-7060

.2/6

☒ 2

CHIRALPAK AD-H 250*4, 6mm I.D.
n-Hexane:i-PrOH:Et2NH=800:200:1
Flow rate:0.65ml/min, Column Temp. 20deg.
Wave length 220nm

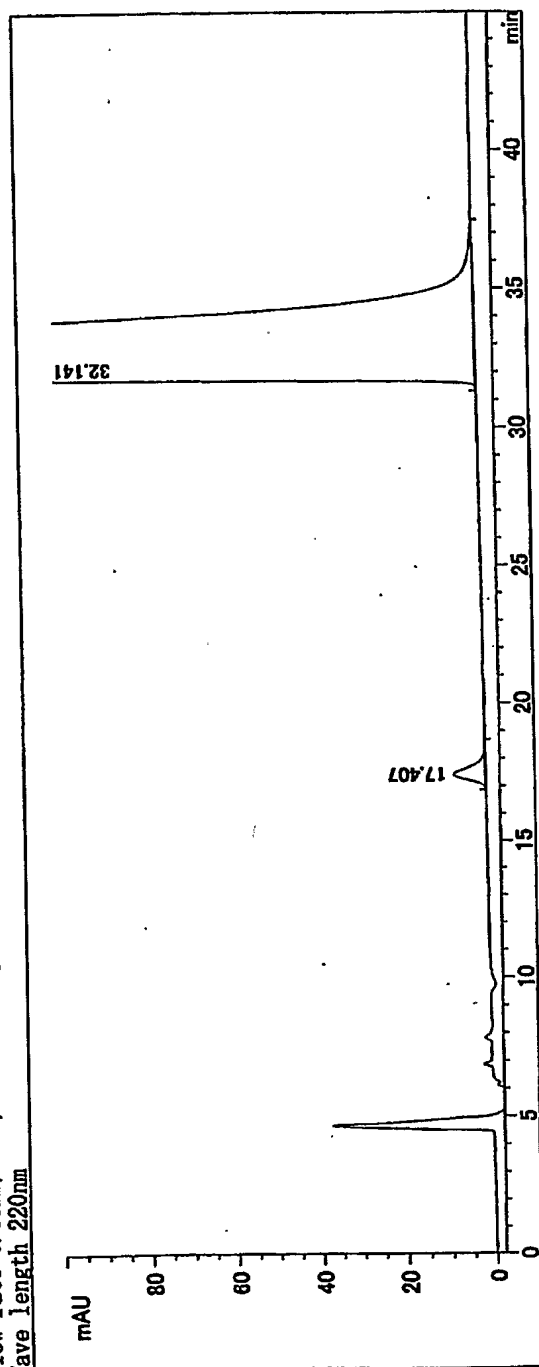


3

3 / 6

Yusuke ISHII, et al.
COMPOSITION COMPRISING SORIFENACIN...
Susan J. Mack
February 9, 2004
3 of 6

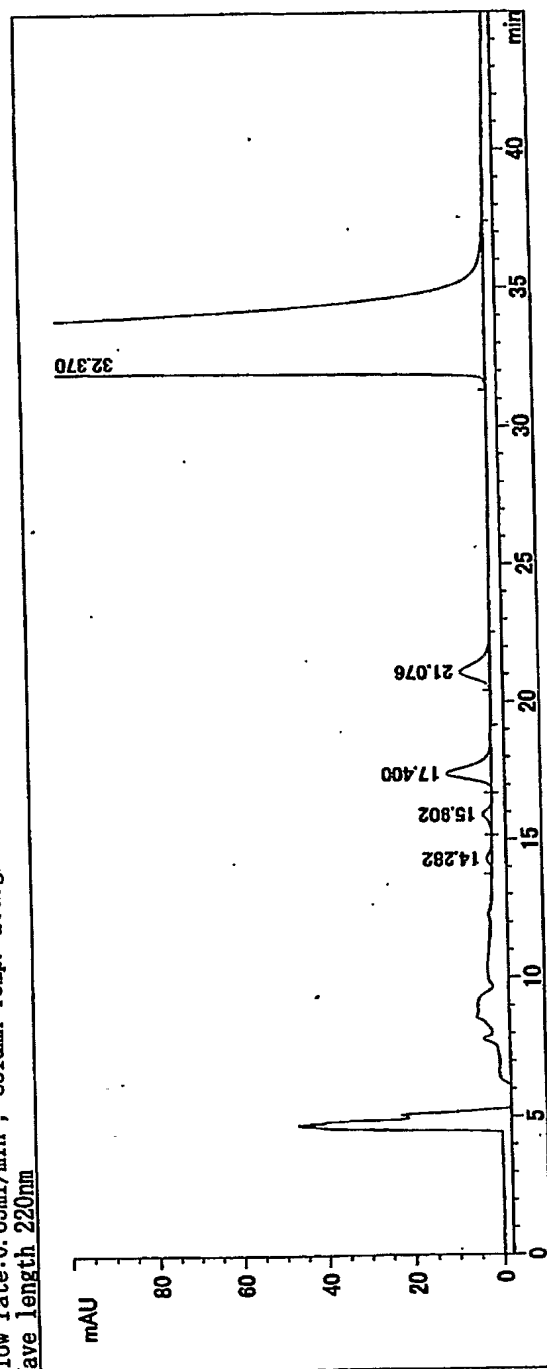
CHIRALPAK AD-H 250*4.6mm I.D.
n-Hexane:i-PrOH:Et2NH=800:200:1
Flow rate:0.65ml/min, Column Temp. 20deg.
Wave length 220nm



4/6

4

CHIRALPAK AD-H 250*4.6mm I.D.
n-Hexane:i-PrOH:Et2NH=800:200:1
Flow rate:0.65ml/min, Column Temp. 20deg.
Wave length 220nm

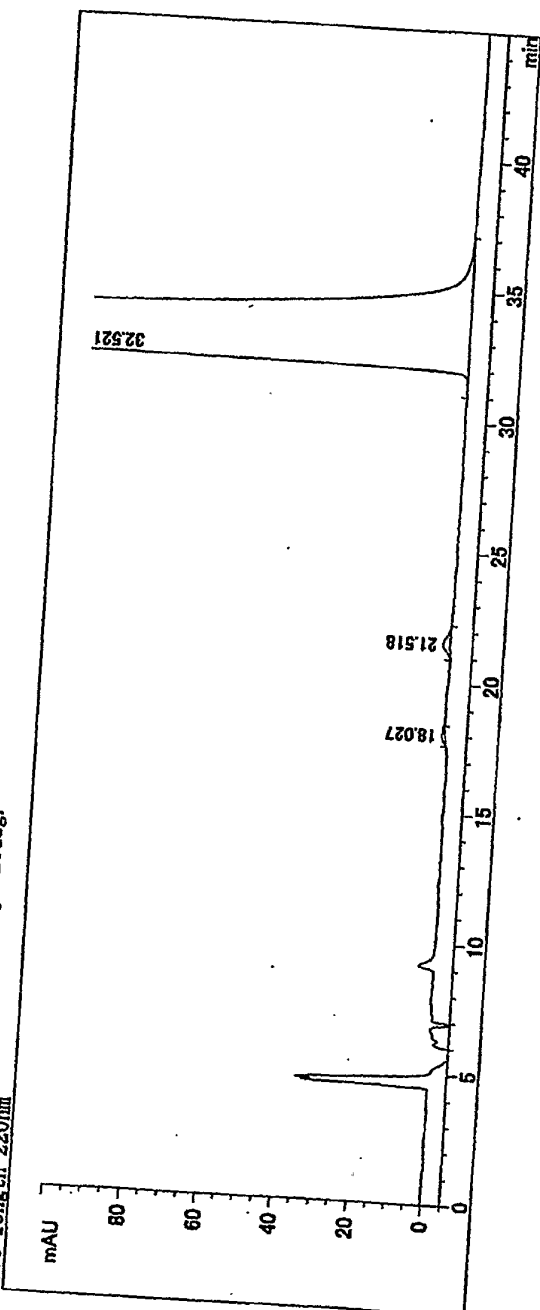


12 11 10

5

Yusuke ISHII, et al. P79761
COMPOSITION COMPRISING SORIFENACIN...
Susan J. Mack 202-293-7060
February 9, 2004
5 of 6

CHIRALPAK AD-H 250*4.6mm I.D.
n-Hexane:i-PrOH:Et2NH=800:200:1
Flow rate:0.65ml/min, Column Temp. 20deg.
Wave length 220nm



6/6

6

